

EINFLUSS VON ISOSORBIDDINITRAT
AUF DEN UNTEREN ÖSOPHAGUSSPHINKTER

NORBERT WYNANDS

~~1983~~

1984

Liss
München

Aus dem städtischen Krankenhaus München-Schwabing

Akademisches Lehrkrankenhaus

V. medizinische Abteilung

Chefarzt: Prof. Dr. H. Kaess

Einfluß von Isosorbiddinitrat
auf den unteren Ösophagussphinkter

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Norbert W y n a n d s

aus

Kempten

1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Kaess
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. N. Zöllner
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	18.12.1984

meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Einleitung	S. 1
Material	S. 5
1. Das Infusionssystem	S. 5
2. Die Katheter	S. 6
3. Die Probanden	S. 7
4. In-vitro-Modell	S. 7
5. Arzneimittel	S. 7
Methodik	S. 8
a. Die "schnelle Durchzugsmethode"	S. 8
b. Die "Sleeve-Methode"	S. 10
c. Statistik	S. 11
Methodenkritik	S. 12
Ergebnisse	S. 15
1. Hämodynamischer Effekt von Isosorbiddinitrat	S. 15
2. Der Modellversuch	S. 15
3. Basaldrucke des unteren Ösophagussphinkters	S. 15
4. Wirkung von ISDN auf den UÖS	S. 16
Diskussion	S. 18
Zusammenfassung	S. 21
Tabellen und Abbildungen	S. 24
Literaturverzeichnis	S. 41

E I N L E I T U N G

Isosorbiddinitrat (ISDN) gehört zur Substanzklasse der Nitroverbindungen. Diese Gruppe umfaßt das Nitrition sowie Ester der Salpetersäure (Nitrate) und Ester der salpetrigen Säure (Nitrite) mit ein- bis mehrwertigen Alkoholen. ISDN ist eine Esterverbindung aus dem mehrwertigen Alkohol Isosorbid und zwei Molekülen Salpetersäure.

Je nach Darreichungsform ergeben sich unterschiedliche Resorptionsgeschwindigkeiten. Am schnellsten wird ISDN bei sublingualer Applikation aufgenommen. Es erreicht hier innerhalb einer halben Stunde eine Plasmakonzentration von $15,9 \pm 7,0$ ng/ml (9), während bei oraler Gabe in derselben Zeit lediglich ein Wert von $5,8 \pm 2,8$ ng/ml erzielt wird. Isosorbiddinitrat wird bei den oben genannten Applikationsformen vollständig resorbiert und bis zu 99 % während fünf Tagen (am ersten Tag 78 %) über die Niere, der Rest über den Darm, ausgeschieden. Bei percutaner Resorption konnte lediglich 10 - 15 % der applizierten Menge im Blut nachgewiesen werden (21).

Der Abbau von Isosorbiddinitrat erfolgt in der Leber durch ein glutathionabhängiges Enzymsystem, der Glutathion-S-Transferase. Die Denitrierung stellt die Hauptbiotransformation dar.

Bei sublingualer Verabreichung wird der bei oraler Gabe bedingte rasche Abbau von Isosorbiddinitrat ("First-pass-Effekt")

vermieden. Einen möglichen Stoffwechselweg stellt Fig. 1 dar (22). Ein Teil (0,3 %) des aufgenommenen ISDN wird unverändert ausgeschieden.

Den größten Teil der im Urin vorkommenden Metaboliten stellt das Isosorbid mit 58,7 % dar, welches glucuronidiert oder nicht glucuronidiert ausgeschieden wird. Es folgt mit 20,2 % das Sorbitol, mit 8,2 % das glucuronidierte 5-Isosorbidmononitrat (5-ISMN), mit 5 % das nicht glucuronidierte 5-ISMN, mit 1 % das 2-Isosorbidmononitrat (2-ISMN) und mit 6,9 % unbekannte Metabolite. Es steht heute als erwiesen fest, daß auch die Stoffwechselmetabolite des Isosorbiddinitrats zu einem nicht unerheblichen Teil die pharmakologischen Wirkungen von ISDN bedingen (10, 22).

Nitroverbindungen sind in vitro äußerst wirksame Relaxantien der tonischen glatten Muskulatur (Gefäße und Bronchialmuskulatur), wodurch z.B. an den Meningealgefäßen durch die verstärkt auftretenden Pulsationen unangenehme Kopfschmerzen entstehen können (25, 34). Für die hämodynamische Wirkung ist nach mehrmaliger Applikation eine Toleranzentwicklung zu erwarten (33). Kreye et al. konnten in jüngster Zeit zeigen, daß diese Substanzen, zu denen wie oben beschrieben auch das ISDN gehört, nicht über eine Hemmung des transmembranösen Calciumeinstroms wirken (34).

Die flüchtigen und zum Teil unvollständigen Erschlaffungseffekte von Nitroverbindungen an anderen Arten glatter Muskulatur, in erster Linie des phasischen Typs, wie z.B. der Gastrointestinal- und Uretermuskulatur sind bekannt und haben Eingang in Standardwerke gefunden (40). Dies konnte auch Kikendall in seiner Arbeit bestätigen, in der er mit Hilfe der "schnellen Durchzugsmethode" (siehe Methodik) die Wirkung von 0,6 mg Nitroglycerin auf den unteren Ösophagussphinkter (UÖS) bei Normalpersonen testete (32). Als Ergebnis konnte ein signifikanter Abfall des Sphinkterdrucks in der dritten Minute registriert werden, der allerdings nur kurzzeitig anhielt.

Eine therapeutische Hilfe können die langwirksamen Nitrate bei Achalasiepatienten sein. In einer 1981 veröffentlichten Arbeit konnte bei allen 24 Patienten eine Druckverminderung am UÖS erreicht werden. Die zeitliche Dauer der Drucksenkung war unterschiedlich (27). Bei diffusen Ösophagusspasmen wurde mit Hilfe von Nitraten eine Symptomfreiheit von sechs Monaten bis zu vier Jahren erzielt, während sich bei den acht gesunden Kontrollpersonen nach Gabe von Nitraten keine Wirkung zeigte (45).

Die Intention dieser Arbeit ist, die in der Literatur zum Teil widersprüchlichen Aussagen (32, 45) zur Wirkung der Nitrate auf glatte phasische Muskulatur am Beispiel des unteren Ösophagussphinkter bei Normalpersonen genauer zu untersuchen. Desweiteren beabsichtigt diese Arbeit zwei manometrische Verfahren, 1.) den

"schnellen Durchzug" und 2.) die "Sleeve-Technik" zur Prüfung von Druckänderungen im UÖS auf deren Vergleichbar- und Reproduzierbarkeit hin zu überprüfen.

M A T E R I A L

1.) Das Infusionssystem

Für unsere Versuche verwendeten wir das von Arndorfer 1977 (1) beschriebene Infusionssystem (Fig.2). Das komplizierte System enthält keine Spritzen und Pumpen und läßt nur eine extracorporale, d.h. indirekte Druckmessung zu.

Mit Hilfe einer Gasflasche, die über eine Regulatorschraube mit einem Flüssigkeitstank verbunden ist, läßt sich ein bestimmter Druck (P_1) in die Kammer eingeben. Ein Schwimmer verhindert auch bei längerem Gebrauch eine Blasenbildung. Die zwischen dem Flüssigkeitstank und dem Druckfühler (P_2) gelegene 61 cm lange Kappillarröhre aus Edelstahl besitzt mit 0,2 mm einen minimalen Durchmesser. Dadurch ergibt sich ein hoher Durchflußwiderstand, wodurch der Druck von P_1 auf nahezu Null am Transducer (P_2) verringert wird. Es wird dann $P_2 = P_3$, vorausgesetzt die Infusionsrate reicht aus, einen Verschuß der Katheteröffnung während der Peristaltik zu verhindern. Der Transducer, wir verwendeten einen Statham P23d Transducer, registriert sämtliche Druckschwankungen von P_3 , die dann in elektrische Signale verwandelt werden, um schließlich am Schreiber (Beckmann Dynograph R 612) decodiert und aufgezeichnet zu werden. An die einzelnen Druckfühler wurden die verschiedenen Katheter angeschlossen.

2.) Die Katheter

a.) der 3-lumige Polyvinylkatheter

Für die Durchzugsmethode (siehe Methodik) wurde ein 115 cm langer, 4 mm starker, 3-lumiger Polyvinylkatheter verwendet. Die jeweiligen Lumina, die einen Innendurchmesser von 1,1 mm besaßen, waren distal verschlossen und endeten seitlich. Diese 3 seitlichen Öffnungen (jedes Lumen besaß eine Öffnung) waren in einem Abstand von 5 cm angebracht und um jeweils 120° zueinander verdreht (Fig.3). Die Perfusionsrate war mit 0,6 ml/min. vorgegeben.

b.) der "Sleeve"-Katheter

Für die stationäre Druckmessung diente ein nach Dent (12) modifizierter 150 cm langer, 0,6 cm starker, 5-lumiger Katheter. Die Innendurchmesser der Lumina waren 1,5 mm. Das am weitesten distal gelegene Lumen (Wandstärke 0,3 mm) endete seitlich. Proximal davon in einem Abstand von 5 cm befand sich eine 5 cm lange Druck-Sensor-Zone ("Sleeve"), die aus zwei aneinanderliegenden Polyvinylmembranen bestand (Fig.4). Die drei übrigen Lumina besaßen jeweils seitliche Öffnungen, die sich proximal vom "Sleeve", im Abstand von 5 cm, um jeweils 120° verdreht, befanden. Die vorgegebene Perfusionsrate des Sleeve-Katheters betrug 0,6 ml/min.

3.) Die Probanden

Für die Versuchsreihen standen uns insgesamt 28 gesunde Versuchspersonen (21 männliche, 7 weibliche) zur Verfügung, bei denen keine gastrointestinalen Krankheiten in der Vorgeschichte bekannt waren. Das Durchschnittsalter betrug $27,9 \pm 5,25$ Jahre ($\bar{M} \pm SD$), wobei der älteste Teilnehmer 43 Jahre, der jüngste 21 Jahre alt war (Tab.1).

4.) In-vitro-Modell zur Druckmessung

Zum Vergleich der Meßergebnisse der beiden Katheter wurde ein Modell konstruiert, bei welchem der hydrostatische Druck einer Flüssigkeitssäule über eine geschlossene Plastikmembran auf die seitlichen Öffnungen der Katheterlumina, sowie die "Sleeve"-Zone einwirkte.

5.) Arzneimittel

Isosobiddinitrat (ISOKET, Fa. Schwarz, Mohnheim, W-Germany) wurden in Form einer 10 mg Tablette sublingual appliziert.

M E T H O D I K

Alle Probanden wurden nach einer mindestens achtstündigen Nahrungskarenz an zwei aufeinanderfolgenden Tagen untersucht. Zur Prüfung der hämodynamischen Wirkung des applizierten Präperates wurde bei den Probanden 1 - 22 vor und nach dem Versuch die Herzfrequenzänderung im Stehversuch gemessen.

a.) die "schnelle Durchzugsmethode"

Die Bestimmung des Basaldrucks im unteren Ösophagussphinkter (UÖS) mit Hilfe der "schnellen Durchzugsmethode" wurde bei allen 28 Probanden an beiden Untersuchungstagen mit Hilfe des oben beschriebenen 3-lumigen Polyvinylkatheters durchgeführt. Die Probanden waren während des ganzen Versuchsablaufs auf einer Liege gelagert, wobei der Oberkörper einen Winkel von 45° zum Becken bildete.

Nachdem der Katheter an das Infusionssystem angeschlossen war, die Ventile und der vorgegebene Druck auf dem Druckbehälter (15 psi) überprüft waren, wurden die einzelnen Lumina kontinuierlich, luftblasenfrei perfundiert. Anschließend erfolgte die Eichung (0-Punkt) des Systems auf Vorhofebene. Nach Abschalten des Perfusionsystems wurde die Katheterspitze peroral über den Ösophagus in den Magen eingeführt, bis sich alle Öffnungen der einzelnen Lumina intragastral befanden. Nach Wiederanschalten

des Perfusionsgerätes wurde zunächst die korrekte Position des Katheters überprüft, indem extern ein Druck auf den Magen ausgeübt wurde, wobei es zu einem Druckanstieg kam, der durch den Schreiber kontrolliert werden konnte. In dieser Position verblieb der Katheter für die Dauer von drei Minuten. Anschließend erfolgte in Atemmittellage ein sog. Durchzug, wobei der Katheter per Hand mit einer Geschwindigkeit von 5 cm/sec durch den Sphinkter zurückgezogen wurde. Dieser Vorgang wurde 2 - 3 mal wiederholt. Bei Passieren der seitlich endenden Katheteröffnungen durch den unteren Ösophagussphinkter (UÖS) kam es zu einem Druckanstieg, der dem Ruhedruck des Sphinkters entsprach. Nach Passieren der distalsten der drei Öffnungen durch den Sphinkter wurde der Durchzug gestoppt. Aus der Gesamtheit der Durchzüge unter Berücksichtigung aller Öffnungen wurde der Mittelwert errechnet, der dem Ruhedruck des Sphinkters entsprach. Bei intraösophagealer Lage der seitlich endigenden Öffnungen wurden die primären (schluckinduzierten) und sekundären (dehnungsbedingten) propulsiven Kontraktionen der Ösophagusmuskulatur aufgezeichnet. Nach jedem Durchzug wurden die Katheteröffnungen wieder auf das gastrale Niveau gebracht. Bei neuerlicher intragastraler Lage der Öffnungen erhielten die Probanden 11 - 22 (Tab.1) am ersten Untersuchungstag 10 mg ISDN sublingual in Tablettenform. In der ersten, fünften, zehnten, fünfzehnten und zwanzigsten Minute nach Gabe des Medikaments wurde der Sphinkterdruck per Durchzug, wie oben beschrieben ermittelt. Aus den an den drei Öffnungen

erhaltenen Werten wurde das arithmetische Mittel gebildet.

Schließlich wurde der Versuch durch Entfernen des Katheters beendet.

Bei den Probanden 23 - 28 (siehe Tab.1) erfolgte diese oben beschriebene Untersuchung an zwei aufeinanderfolgenden Tagen randomisiert, doppelblind und cross-over.

b.) die "Sleeve-Methode"

Die sog. "Sleeve-Methode", d.h. die lokalisierte Druckmessung mittels einer Druck-Sensor-Zone wurde am ersten und zweiten Untersuchungstag bei den Probanden 1 - 11 und am zweiten Untersuchungstag bei den Probanden 12 - 22 durchgeführt (Tab.1).

Die Eichung des Manometers und die Lagerung der Probanden erfolgte analog der oben beschriebenen "Durchzugsmethode". Auf den Flüssigkeitsbehälter wurde ein Druck von 17 psi gegeben. Wegen der zuvor durchgeführten "Durchzugsmethode" war der Sphinkter bereits exakt lokalisiert. Die Druck-Sensor-Zone des "Sleeve"-Katheters wurde genau im unteren Ösophagussphinkter platziert. (Kontrolle: postdeglutive Erschlaffung des Sphinkters). Der Druck wurde kontinuierlich gemessen und aufgezeichnet. Die distal vom Sphinkter gelegene Öffnung des Katheters sorgte für die Aufzeichnung der intragastralen, während über die drei proximal vom UÖS gelegenen seitlichen Öffnungen die intraösophagealen Druckschwankungen registriert werden konnten. Die Sphinktertätigkeit wurde über 10 Minuten aufgezeichnet und aus den

sich ergebenden Druckwerten der Basaldruck (arithmetisches Mittel) bestimmt. Anschließend bekamen die Probanden 10 mg ISDN sublingual in Tablettenform appliziert. Der Versuch lief dann über 20 Minuten, wobei kontinuierlich der Druck des Sphinkters aufgezeichnet wurde. Die Lokalisation des Katheters wurde nicht mehr verändert. Die aufgezeichneten Druckwerte wurden in 5-minütigen Intervallen (1-5 min., 5-10 min., 10-15 min., 15-20 min.) zusammengefaßt und gemittelt.

c.) Statistik

Der Vorzeichentest wurde zur statistischen Prüfung des hämodynamischen Effekts von ISDN (Herzfrequenzänderung im Stehversuch vor und nach Gabe des Medikaments) angewendet. Zur statistischen Beurteilung der Druckänderungen im unteren Ösophagussphinkter diente nach Gabe des Medikaments bzw. des Placebos der Wilcoxon-Test.

M E T H O D E N K R I T I K

Das verwendete Material, die Methodik und die äußeren Bedingungen während der Untersuchung bestimmen die Meßgenauigkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.

Die Meßgenauigkeit der Infusionsmanometrie wird in erster Linie durch Versuchsaufbau und Material bestimmt. Beim Material sind die Gesamtcompliance (Compliance ist der Quotient aus Volumenänderung zu Druckänderung) und die Infusionsrate limitierende Faktoren (44, 54). Die Gesamtcompliance setzt sich aus der Compliance des Katheters, der Infusionspumpe und des Transducers zusammen. Bis in die jüngste Zeit stellten die Infusionspumpen mit 85 % den Hauptanteil der Gesamtcompliance dar (17). Mittels einem von Arndorfer (1) entwickelten System (siehe Material) wurde die Compliance und die Perfusionsrate auf ein Minimum reduziert.

Die Kathetercompliance wird dadurch zur bestimmenden Größe. Verwendet man möglichst kurze, minimal elastische, dickwandige Katheter, deren einzelne Lumina einen kleinen internen Durchmesser besitzen, reduziert sich die Compliance (17).

Der Totzeitanteil (P^{To}) des Systems d.h. die Zeit, die das System benötigt, um auf ein Druckereignis zu reagieren, limitiert in entscheidender Weise die Meßgenauigkeit. Der Totzeitanteil eines Polyvinylkatheters beträgt 1 - 2 Hz (11). Der Totzeitan-

teil der Druckereignisse des Ösophagus beträgt weniger als 1 Hz (23), während die Drucke im Pharynx mit einer Frequenz von 5 Hz (14) auftreten und somit mit diesem System nicht erfaßt werden können. Die Druckänderung pro Zeiteinheit ($\Delta p / \Delta t$) beeinflusst ebenfalls die Meßgenauigkeit. Um im thorakalen Ösophagus Druckwerte exakt abzuleiten, wurde eine Druckänderung von 150 mm/Hg pro Sekunde gefordert (43). Das Arndorfer-System (siehe Material) ermöglicht eine Registrierung der Druckänderung von 200 mm/Hg pro Sekunde im Modellversuch (1). Der Vorgegebene Versuchsaufbau (siehe Material) setzte bei unseren Versuchen eine Verwendung von extracorporalen Transducern voraus. Sie benötigen zwar mehr Zeit um die Druckereignisse weiterzuleiten, können aber durch die bessere Wärmeisolation die Meßgenauigkeit erhöhen (17). Die bei der Untersuchung verwendete Methodik hat wegen der durch die Atmung bedingten oscillatorischen Bewegung des Sphinkters einen Einfluß auf die gemessenen Druckwerte (53). Der schnelle Durchzug ermöglicht zwar die Erstellung eines longitudinalen Druckprofils im unteren Ösophagussphinkter (15), aber wegen der zu geringen Frequenz von Messungen und der fehlenden Kontinuität wurde nur eine Momentaufnahme der Druckverhältnisse erzielt. Diese Nachteile gleicht der nach Dent (12) benannte "Sleeve"-Katheter aus.

Die Reproduzierbarkeit der Ereignisse wurde durch die radiale Druckasymmetrie des unteren Ösophagussphinkters (52), welche durch eine muskuläre Asymmetrie (36) zustande kommt, erschwert.

Die höchsten Drucke wurden im posterioren (17) und linksposterioren Anteil (52) des Sphinkters gemessen ("High-pressure-Zone"). Es erscheint deswegen wichtig, möglichst alle Anteile des Sphinkters auszumessen. Dies geschieht um so besser, je mehr Lumina eines Katheters und damit dessen Öffnungen am Versuchsaufbau teilnehmen. Die Reproduzierbarkeit unserer Versuche ist durch die fehlende Drehung des 3-lumigen Katheters um 180° nach jedem Durchzug eingeschränkt. Zum "Sleeve"-Katheter sind zu diesem Gesichtspunkt noch keine gesicherten Erkenntnisse veröffentlicht.

Die mechanische Irritation, die am Sphinkter durch die verschiedenen Durchzüge auftritt, hat auf die Druckmessung keinen Einfluß (50), während die Durchzugsgeschwindigkeit bei Nichtverwendung von Microtransducern sehr wohl Einfluß auf die gemessenen Druckwerte nimmt (47, 50). Auch der Beobachtungsfehler ist bei der Bestimmung der Sphinkterdrucke größer als bei der Bestimmung der Drucke im Magen und Ösophagus (26).

Der Sphinkterdruck wurde auch durch die spezifischen Bedingungen während der Manometrie beeinflusst. Der intraabdominelle Druck (37), die Körperposition (3) und eine eventuell vorliegende Schwangerschaft (19) beeinflussen die gemessenen Druckwerte im UÖS. Für die physiologischen Faktoren Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht konnte kein Einfluß (50) nachgewiesen werden. Abschließend sei erwähnt, daß alle Probanden bei unseren Versuchen den gleichen Bedingungen ausgesetzt waren.

E R G E B N I S S E

1.) Hämodynamischer Effekt von Isosorbiddinitrat

Der hämodynamische Effekt von ISDN konnte an beiden Untersuchungstagen bei den Probanden 1 - 22 durch einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz (Hf) im Stehversuch bestätigt werden. Am ersten Untersuchungstag betrug die Herzfrequenzänderung vor Gabe von ISDN $12,8 \pm 4,6$ ($\bar{M} \pm SD$) Schläge pro Minute, nach Gabe $24,6 \pm 8,8$. Am zweiten Tag $15,1 \pm 8,6$ vor und $26,6 \pm 12,1$ Schläge pro Minute nach Applikation des Medikaments (Tab. 2, Fig.5). Der Vorzeichentest liefert bei diesen Ergebnissen für beide Gruppen ein auf dem 0,1 % Niveau (zweiseitige Fragestellung) signifikantes Ergebnis.

2.) Der Modellversuch

Im Modellversuch fanden sich bei stationärer Druckmessung an beiden Katheters bei identischem hydrostatischem Druck gleiche Werte.

3.) Basaldrucke des unteren Ösophagussphinkters (UÖS)

Mit Hilfe der "Durchzugsmethode" wurde ein Basaldruck von $13,56 \pm 8,0$ mm/Hg (Tab. 3) bei den Probanden 12 - 22 im UÖS ermittelt. Bei denselben Probanden war der mittels "Sleeve-Methodik" gefun-

dene Ruhedruck von $22,45 \pm 7,37$ mm/Hg (Tab. 4) höher.

4.) Wirkung von ISDN auf den UÖS

a.) Vergleich von "Durchzugs"- und "Sleeve"-Methodik

Nach Gabe von ISDN wurde bei der "Durchzugsmethodik" (Tab. 5) bei den Probanden 12 - 22 nach einem zunächst leichten Druckanstieg in der ersten Minute ein kontinuierlicher, signifikanter Druckabfall registriert, der in der zehnten Minute seinen tiefsten Wert mit $9,23 \pm 3,97$ mm/Hg erreicht hatte ($p < 0,01$). Bei einem Basaldruck im UÖS von $13,56 \pm 8,0$ mm/Hg vor Gabe von ISDN betrugen die Drucke nach Gabe von ISDN in der ersten Minute $14,68 \pm 6,58$, in der fünften Minute $11,52 \pm 6,18$, in der zehnten Minute $9,23 \pm 3,97$, in der fünfzehnten Minute $12,19 \pm 10,5$ und in der zwanzigsten Minute $11,43 \pm 5,3$ mm/Hg (Fig. 10). Mittels der "Sleeve"-Technik wurde nach Gabe von ISDN (Fig. 9) bei den Probanden 12 - 22 ebenfalls ein Druckabfall registriert. Ausgehend von einem Basaldruck von $22,45 \pm 7,37$ mm/Hg wurde der niedrigste Druck zwischen der fünften und zehnten Minute mit $19,54 \pm 7,0$ mm/Hg gemessen. Eine Signifikanz war hier nicht nachweisbar.

Eine graphische Gegenüberstellung der beiden Methoden bei den Probanden 12 - 22 zeigt Fig. 6.

b.) Die "Sleeve-Methodik" an zwei aufeinanderfolgenden Tagen

Bei den Probanden 1 - 11 untersuchten wir die "Sleeve-Methode"

an zwei aufeinanderfolgenden Tagen bei Gabe von Isosorbiddinitrat auf ihre Reproduzierbarkeit (Tab. 6). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Druckwerte schwankten zwischen $21,64 \pm 6,82$ mm/Hg und $19,14 \pm 5,5$ mm/Hg, wobei am ersten Tag der niedrigste Druckwert ($20,82 \pm 7,41$ mm/Hg) nach zehn Minuten erreicht wurde, während am zweiten Tag ein stetiger Druckabfall (bis zu $19,14 \pm 5,5$ mm/Hg) bis zur zwanzigsten Minute verzeichnet werden konnte. Der oben beschriebene Sachverhalt ist in Fig. 7 graphisch dargestellt!

c.) Der Doppelblindversuch

Abschließend führten wie im Rahmen unserer Versuche bei den Probanden 23 - 28 einen randomisierten Doppelblindversuch mit Hilfe der "Durchzugs-Methode" durch (Tab. 7, 8). Unter Placebo kam es ausgehend von einem Basaldruck von $24,63 \pm 8,9$ mm/Hg (Tab. 8) zu keinem signifikanten Druckabfall.

Bei Gabe von ISDN war ausgehend von einem Basaldruck von $26,4 \pm 11,9$ mm/Hg im unteren Ösophagussphinkter ein signifikanter Druckabfall in der fünften Minute von $16,86 \pm 7,9$, in der zehnten Minute von $24,43 \pm 7,8$, in der fünfzehnten Minuten von $26,73 \pm 9,6$ und in der zwanzigsten Minute von $25,43 \pm 9,6$ mm/Hg (Tab. 7) nachweisbar ($p < 0,01$). Die graphische Auswertung des Doppelblindversuchs zeigt Fig. 8, des Doppelblindversuchs und des schnellen Durchzugs auf dem Nullniveau zeigt Fig. 9.

D I S K U S S I O N

Nach Nickerson (40) bewirken Nitroverbindungen flüchtige und zum Teil unvollständige Erschlaffungseffekte der glatten Muskulatur. Am Gastrointestinaltrakt ist eine relaxierende Wirkung auf die Muskulatur der Gallenblase, der Gallengänge, des Dün- und Dickdarms sowie der Sphinkteren bekannt. Mittels der "Durchzugstechnik" (siehe Methodik) konnte Kikendall nach sublingualer Applikation von Nitroglycerin bei Normalprobanden einen kurzfristigen, passageren, signifikanten Druckabfall während der 3. Minute im Bereich des unteren Ösophagus sphinkters nachweisen (31).

Der maximale Wirkspiegel von ISDN wird bei sublingualer Verabreichung nach 15 - 30 Minuten erreicht (9). In der Anflutphase des Medikaments konnte bereits nach zwei Minuten ein therapeutischer Plasmaspiegel gemessen werden. Zu diesem Zeitpunkt ist eine Organwirkung, die dann auch den UÖS betrifft zu erwarten.

In der vorliegenden Studie wurde die Wirkung von ISDN auf den unteren Ösophagus sphinkter mittels zweier verschiedener Methoden untersucht. Bei Verwendung der "Durchzugsmethode" fand sich ein signifikanter Druckabfall zwischen der fünften und zehnten Minute, welcher in einem Doppelblindversuch überprüft wurde, während bei der "Sleeve-Methode" keine Veränderungen des Drucks zu verzeichnen waren. Unter den Probanden 11 - 22 waren, gemessen mit der "Durchzugsmethode", einige Basalwerte zu niedrig. Diese niedrigen Werte können mit der fehlenden Drehung des 3-lumigen

Katheters um 180° sowie durch die methodisch bedingte wechselnde Durchzugsgeschwindigkeit bei Verwendung von extrakorporalen Transducern (siehe Methodenkritik) erklärt werden.

Mit der "Sleeve"-Technik ist eine sehr gute Reproduzierbarkeit der gemessenen Werte zu erreichen. Die "Sleeve"-Membran liegt während des gesamten Untersuchungsvorgangs im Bereich des gastroösophagealen Übergangs. Der auf diese sog. "Sleeve"-Zone einwirkende Druck wird kontinuierlich aufgezeichnet (12). Bei dem "schnellen Durchzug" muß der Katheter nach jeder Messung wieder nach distal in den Magen vorgeschoben werden, bis sämtliche seitlichen Öffnungen der einzelnen Lumina intragastral liegen. Eine Druckänderung nach mehreren aufeinanderfolgenden Messungen bedingt durch eine mechanische Irritation konnte bislang nicht nachgewiesen werden (50). In dem Doppelblindversuch konnte bei Placebogabe demgemäß keine signifikante Druckänderung registriert werden. Die zwischen der fünften und zehnten Minute nach ISDN-Gabe beobachtete Drucksenkung im UÖS bei der "Durchzugsmethode" erfolgt während der Anflutphase des Medikaments. Zum Zeitpunkt dieser Anflutphase ist eine vermehrte kurzzeitige mechanische Irritation, bedingt durch die Platzierungsänderungen nach jedem einzelnen Durchzug des Katheters zu diskutieren. Diese kurzfristige vermehrte Irritation im unteren Ösophagusphinkter könnte den passageren Druckabfall erklären, der gegen Ende der Anflutphase verschwindet, da im Modellversuch bei stationärer Druckmessung beide Katheter dieselben Werte lieferten.

Diese These erfordert in-vitro Versuche am isolierten unteren Ösophagusphinkter. In bisher unveröffentlichten Arbeiten konnte gezeigt werden, daß nach Instillation von hypertonen Lösungen lediglich der "Sleeve"-Katheter einen Druckanstieg im UÖS anzeigte (4).

Bei Verwendung des "Sleeve-Katheters" bei welchem die oben beschriebenen Plazierungsschwierigkeiten nicht auftreten, konnte nach Applikation von ISDN keine signifikante Druckänderung am UÖS registriert werden. Dies läßt den Schluß zu, daß ISDN keine signifikante, relaxierende Wirkung auf den UÖS besitzt. Die vorliegende Studie macht außerdem deutlich, daß der "Sleeve-Katheter" bei manometrischen Messungen zur Überprüfung von Pharmawirkungen auf den UÖS als einziger indiziert ist.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei 28 gesunden Versuchspersonen wurde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen über einen Zeitraum von zwanzig Minuten die Wirkung der Nitroverbindung Isosorbiddinitrat (ISDN) in einer Dosierung von 10 mg nach sublingualer Applikation auf den unteren Ösophagussphinkter (UÖS) getestet. Die Druckwerte im UÖS wurden mittels zweier verschiedener manometrischer Untersuchungsverfahren, des "schnellen Durchzugs" und der "Sleeve-Technik" ermittelt. Die hämodynamische Wirkung der verabreichten ISDN-Dosis wurde im Stehversuch überprüft und bestätigt.

An einem in-vitro-Modell konnte bei stationären Druckmessung die Gleichwertigkeit beider Katheter gezeigt werden.

Bei 11 Probanden wurde an beiden Untersuchungstagen die "Sleeve-Technik" angewendet. Bei weiteren 11 Probanden fand zum Vergleich beider Methoden am 1. Untersuchungstag der "schnelle Durchzug" und am 2. Untersuchungstag die "Sleeve-Technik" Verwendung. Bei sechs Probanden wurde zur Überprüfung der ISDN Wirkung bei "schnellem Durchzug" ein randomisierter Doppelblindversuch durchgeführt.

Die "Durchzugsmethode" zeigte in beiden Versuchsreihen (1. Doppelblindversuch, 2. Vergleich: "Sleeve"- "Durchzug") einen signifikanten Druckabfall im Bereich des unteren Ösophagussphinkter ($p < 0,01$). Im Doppelblindversuch fand sich nach Gabe von ISDN in

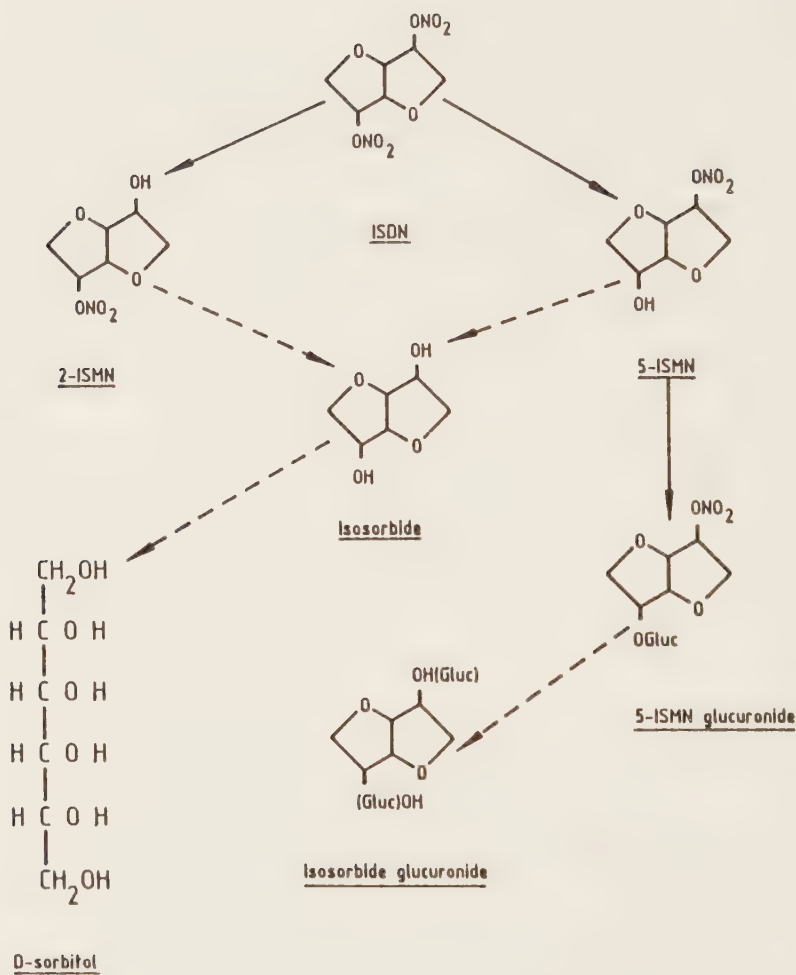
der fünften Minute ausgehend von einem durchschnittlichen Basaldruck von $26,4 \pm 11,93$ mm/Hg ein Druckabfall auf $16,86 \pm 7,89$ mm/Hg, nach Gabe von Placebo konnte keine signifikante Druckänderung erfaßt werden. Bei dem Vergleich der beiden Methoden konnte beim "schnellen Durchzug" ein Druckabfall in der zehnten Minute, nach Applikation des Medikaments, ausgehend von einem Basaldruck von $13,56 \pm 8,0$ mm/Hg auf $9,23 \pm 3,97$ mm/Hg registriert werden. Der Druckabfall war hier nur vorübergehend und stieg im weiteren Beobachtungszeitraum wieder an. Bei der "Sleeve-Technik" konnte im Gegensatz zur "Durchzugsmethode" kein signifikanter Druckabfall gefunden werden. Die Werte schwankten von einem maximal gemessenen Basaldruck von $22,45 \pm 7,37$ mm/Hg bis zu einem tiefsten Punkt nach Applikation von ISDN von $19,57 \pm 7,0$ mm/Hg. Bei der Testung des Medikaments an zwei aufeinanderfolgenden Tagen mittels der "Sleeve-Technik" zeigten sich keine signifikanten Druckschwankungen.

Der hämodynamische Effekt der Nitroverbindung Isosorbiddinitrat ist in jedem Fall gesichert und signifikant ($p < 0,01$).

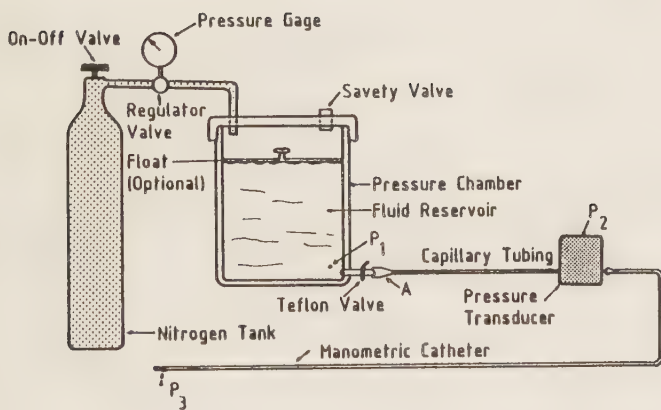
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei Verwendung der "Durchzugsmethodik" ISDN bei gesunden Probanden zu einem vorübergehenden deutlichen Druckabfall am UÖS führt. Dies ist wahrscheinlich auf eine kurzzeitige mechanische Irritation des Sphinkters während der Anflutphase des Medikaments zurückzuführen.

Mit der "Sleeve-Technik" war kein signifikanter Druckabfall

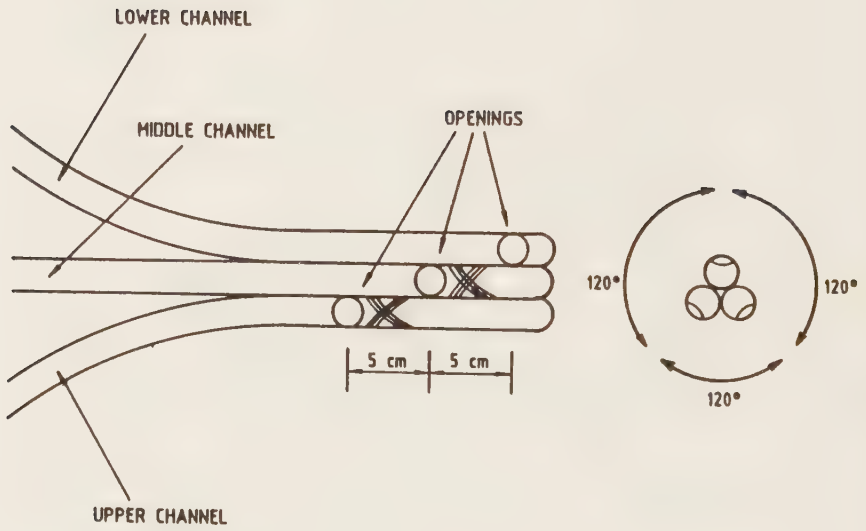
meßbar. Die interindividuelle Variationsbreite der gemessenen Werte war hier äußerst gering. Es bleibt festzuhalten, daß die Nitroverbindung Isosorbiddinitrat keine signifikante relaxierende Wirkung auf den unteren Ösophagussphinkter besitzt. Bei manometrischen Testreihen zur Überprüfung von Pharmakawirkungen auf den UÖS ist dem "Sleeve"-Katheter gegenüber jedem anderen Katheter der Vorzug zu geben.



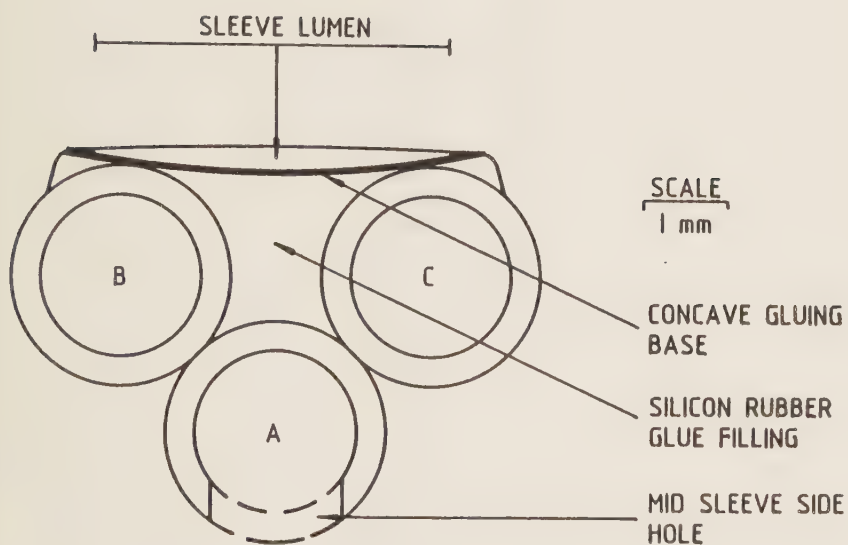
Figur 1: Stoffwechselweg von ISDN (22)



Figur 2: Das Arndorferperfusionssystem (1)



Figur 3: Der 3-Lumige Polyvinylkatheder (31)



Figur 4: Querschnitt durch den "Sleeve - Katheder" (12)

Tabelle 1:

D I E P R O B A N D E N

Name, Geschlecht und Alter der Probanden

Proband	1	P.D.	männl.	32 J
	2	K.O.	männl.	41 J
	3	H.A.	männl.	31 J
	4	F.K.	männl.	21 J
	5	M.K.	männl.	29 J
	6	U.W.	männl.	35 J
	7	L.R.	weibl.	43 J
	8	S.A.	weibl.	23 J
	9	L.J.	männl.	33 J
	10	N.C.	männl.	28 J
	11	S.P.	männl.	27 J
	12	E.K.	männl.	23 J
	13	S.M.	weibl.	31 J
	14	S.U.	männl.	26 J
	15	B.J.	männl.	28 J
	16	B.K.	männl.	24 J
	17	D.G.	männl.	27 J
	18	M.E.	männl.	28 J
	19	M.B.	weibl.	26 J
	20	W.N.	männl.	24 J
	21	W.U.	weibl.	24 J
	22	B.K.	weibl.	23 J
	23	H.M.	männl.	23 J
	24	W.E.	männl.	28 J
	25	Sp.G.	männl.	25 J
	26	W.N.	männl.	25 J
	27	M.E.	männl.	29 J
	28	R.G.	weibl.	24 J

28 Probanden 21 männl. 7 weibl.

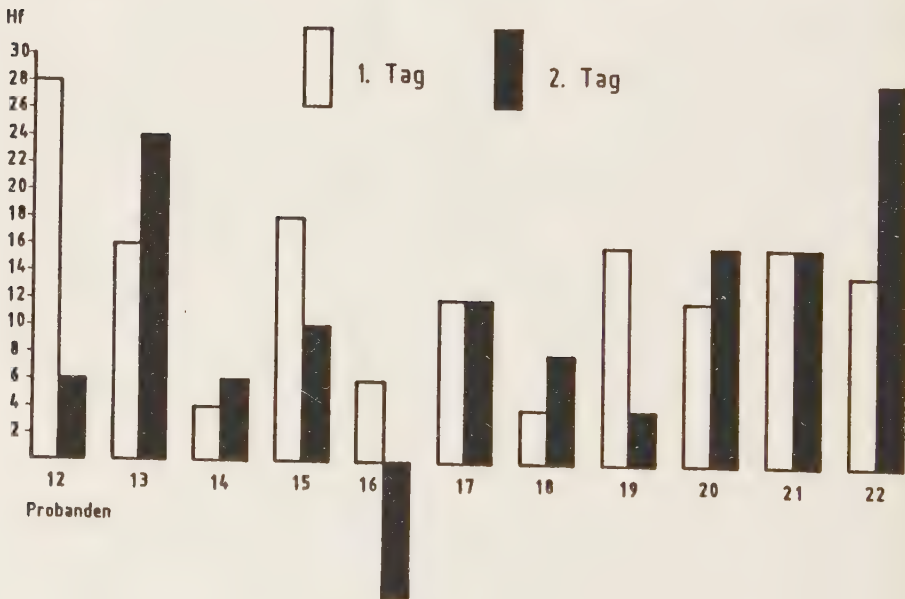
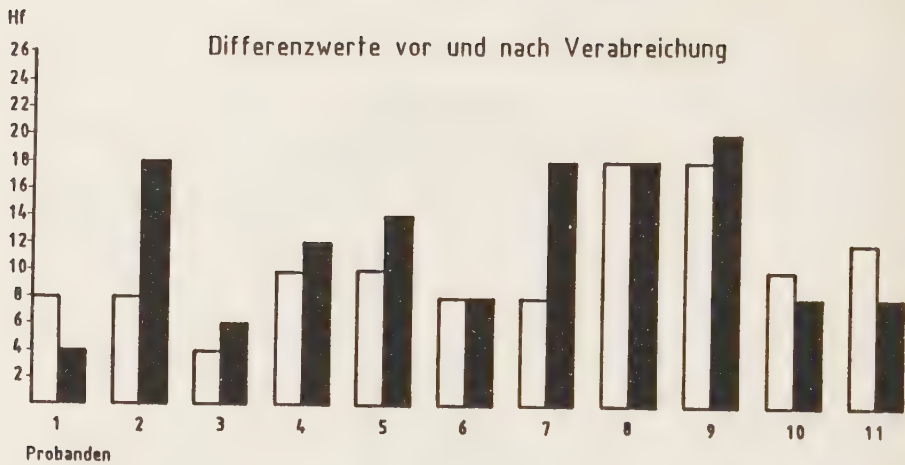
Alter: 27,89 $\pm$ 5,25 ($\bar{M} \pm SD$)

Tabelle 2:

HERZFREQUENZÄNDERUNG

im Stehversuch vor und nach Verabreichung
von 10 mg Isoket (sublingual)

Proband		1. Tag			2. Tag		
Nr.	Name	Δ Hf vor M.	Δ Hf nach M.	Hf	Δ Hf vor M.	Δ Hf nach M.	Hf
1	P.O.	12	20	+ 8	14	18	+ 4
2	K.O.	16	24	+ 8	12	30	+ 18
3	H.A.	8	12	+ 4	4	10	+ 6
4	F.K.	8	18	+ 10	12	24	+ 12
5	M.K.	20	30	+ 10	12	26	+ 14
6	U.W.	8	16	+ 8	12	20	+ 8
7	L.R.	12	20	+ 8	10	28	+ 18
8	S.A.	20	38	+ 18	16	34	+ 18
9	L.J.	18	36	+ 18	12	32	+ 20
10	N.C.	8	18	+ 10	10	18	+ 8
11	S.P.	10	22	+ 12	12	20	+ 8
12	E.K.	16	44	+ 28	38	44	+ 6
13	S.M.	20	36	+ 16	16	40	+ 24
14	S.U.	12	16	+ 4	20	26	+ 6
15	B.J.	8	26	+ 18	4	14	+ 10
16	B.K.	12	18	+ 6	20	10	- 10
17	D.G.	16	28	+ 12	20	32	+ 12
18	M.E.	8	12	+ 4	8	16	+ 8
19	M.B.	8	24	+ 16	12	16	+ 4
20	W.N.	8	20	+ 12	8	24	+ 16
21	W.U.	16	32	+ 16	36	52	+ 16
22	B.K.	18	32	+ 14	24	52	+ 28
Mitt. Wert + SD		12,8 + 4,6	24,6 + 8,8		15,1 + 8,6	26,4 + 12,1	



Figur 5: Herzfrequenzänderung im Stehversuch vor und nach Verabreichung von 10mg ISDN an zwei aufeinander folgenden Tagen bei 22 Probanden

Tabelle 3:

ERGEBNISSE DER DREI-PUNKT-DURCHZUGSMETHODE

Berechnung der Drucke im UÖS bei den Probanden 12 - 22

(in mmHg)

vor ISDN-Gabe

Probanden		I				II				III			
Nr.	Name	1	2	3	Ø 1+3	1	2	3	Ø 1+3	1	2	3	Ø 1+3
12	E.K.	10,0	2,5	5,0	5,83	10,0	10,0	7,5	9,16	10,0	12,0	5,0	8,33
13	S.M.	2,5	5,0	2,5	3,33	7,5	7,5	7,5	7,50	10,0	7,5	7,5	8,33
14	S.U.	35,0	32,5	-	33,75	15,0	20,0	-	17,50	15,0	12,5	-	13,75
15	B.J.	15,0	7,5	-	11,25	10,0	20,0	-	15,00	17,5	5,0	-	11,75
16	B.K.	5,0	17,5	17,5	13,33	12,5	15,0	25,0	17,50	12,5	12,5	20,0	15,00
17	D.G.	7,5	2,5	10,0	6,66	22,5	5,0	5,0	10,83	15,0	2,5	2,5	6,66
18	M.E.	10,0	15,0	7,5	10,83	10,0	20,0	20,0	16,66	10,0	22,5	30,0	20,83
19	M.B.	7,5	10,0	7,5	8,33	10,0	12,5	7,5	10,00	10,0	10,0	10,0	10,00
20	W.N.	30,0	27,5	10,0	22,50	22,5	20,0	15,0	19,16	17,5	30,0	25,0	24,16
21	W.U.	10,0	5,0	10,0	8,33	10,0	5,0	10,0	8,33	12,5	5,0	7,5	8,33
22	B.K.	12,5	17,5	17,5	15,83	15,0	25,0	22,5	20,83	20,0	27,5	37,5	28,33
Summe		139,97				152,47				154,97			
Mitt.Wert		12,75				13,86				14,08			

Anmerkung:

I $\hat{=}$ dem cranialsten Loch des Polyvinylkatheters

III $\hat{=}$ dem caudalsten Loch des Polyvinylkatheters

1, 2, 3 $\hat{=}$ 1. Durchzug; 2. Durchzug; 3. Durchzug

Ø $\hat{=}$ Querschnitt aus dem 1. 2. 3. Durchzug

Mittelwert aus I II III = $12,75 + 13,86 + 14,08 : 3 = 13,56 \pm 8,0$

Tabelle 4:

ERGEBNISSE DER "SLEEVE"-METHODE

bei den Probanden 12 mit 22

am 2. Tag der Untersuchung

in mm/Hg

2. Tag:

Probanden Nr. Name	vor Isoket	0-5 Min	5-10 Min	10-15 Min	15-20 Min
12 E.K.	13	24	20	20	19
13 S.M.	27	18	18	20	20
14 S.U.	28	26	19	22	28
15 B.J.	16	19	16	18	20
16 B.K.	10	20	23	26	28
17 D.G.	11	9	7	7	8
18 M.E.	28	35	30	29	33
19 M.B.	36	33	29	45	44
20 W.N.	36	35	25	20	19
21 W.U.	19	18	10	8	7
22 B.K.	23	20	16,5	21	25
Mittelwerte ± SD	22,45 ± 7,37	23,36 ± 8,22	19,54 ± 7,00	21,45 ± 10,2	22,82 ± 10,6

Tabelle 5:

ERGEBNISSE DER DREI-PUNKT-DURCHZUGSMETHODE

Berechnung der Drucke im UÖS bei den Probanden 12 - 22

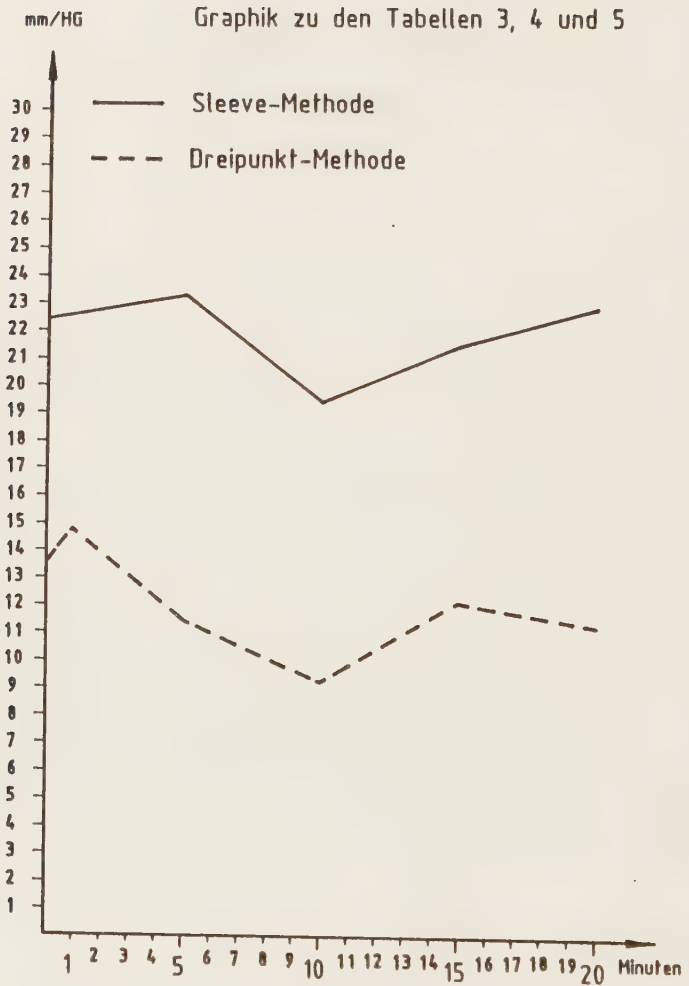
in mm/Hg

Während und nach IDS-N-Gabe:

Probanden Nr. Name	I					II					III				
	1 Min	5 Min	10 Min	15 Min	20 Min	1 Min	5 Min	10 Min	15 Min	20 Min	1 Min	5 Min	10 Min	15 Min	20 Min
12 E.K.	5,0	2,5	5,0	2,5	7,5	5,0	7,5	7,5	10,0	7,5	15,0	2,5	5,0	7,5	15,0
13 S.M.	7,5	2,5	2,5	2,5	2,5	15,0	10,0	5,0	5,0	7,5	15,0	10,0	10,0	5,0	7,5
14 S.U.	12,5	12,5	12,5	5,0	10,5	20,0	15,0	17,5	12,5	15,0	30,0	22,5	15,0	15,0	15,0
15 B.J.	12,5	10,0	2,5	2,5	5,0	22,5	7,5	7,5	7,5	15,0	22,5	10,0	2,5	2,5	15,0
16 B.K.	15,0	17,5	10,0	12,5	10,0	15,0	12,5	12,5	15,0	10,0	20,0	22,5	10,0	25,0	12,5
17 D.G.	7,5	5,0	7,5	5,0	12,5	12,5	7,5	7,5	7,5	17,5	10,0	20,0	7,5	17,5	12,5
18 M.E.	12,5	7,5	7,5	20,0	7,5	17,5	12,5	12,5	15,0	10,0	15,0	15,0	17,5	22,5	10,0
19 M.B.	17,5	2,5	10,0	2,5	5,0	10,0	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	2,5	10,0	10,0	10,0
20 W.N.	15,0	25,0	12,5	7,5	15,0	15,0	20,0	12,5	10,0	17,5	15,0	17,5	10,0	5,0	11,5
21 W.U.	15,0	10,0	10,0	7,5	27,5	10,0	15,0	7,5	10,0	10,0	7,5	12,5	5,0	7,5	7,5
22 B.K.	12,5	10,0	7,5	32,5	2,5	22,5	12,5	15,0	45,0	12,5	35,0	12,5	12,5	40,0	10,0
Mittelwerte	12,04	9,59	7,95	9,09	9,54	15,0	11,59	10,22	13,18	11,81	17,0	13,4	9,54	14,31	12,95

Mittelwerte und Standardabweichung aus I II III

Min	1	5	10	15	20
I	12,04	9,59	7,95	9,09	9,54
II	15,00	11,59	10,22	13,18	11,81
III	17,00	13,40	9,54	14,31	12,95
MW	14,68	11,52	9,23	12,19	11,43
SD	± 6,58	± 6,18	± 3,97	± 10,5	± 5,3



Figur 6: Vergleich der Sleeve-Methode mit der Dreipunkt-Durchzugs-Methode bei den Probanden 12 - 22

Tabelle 6:

ERGEBNISSE AUS DER GEGENÜBERSTELLUNG DER "SLEEVE"-METHODE

bei den Probanden 1 mit 11 an zwei verschiedenen Tagen

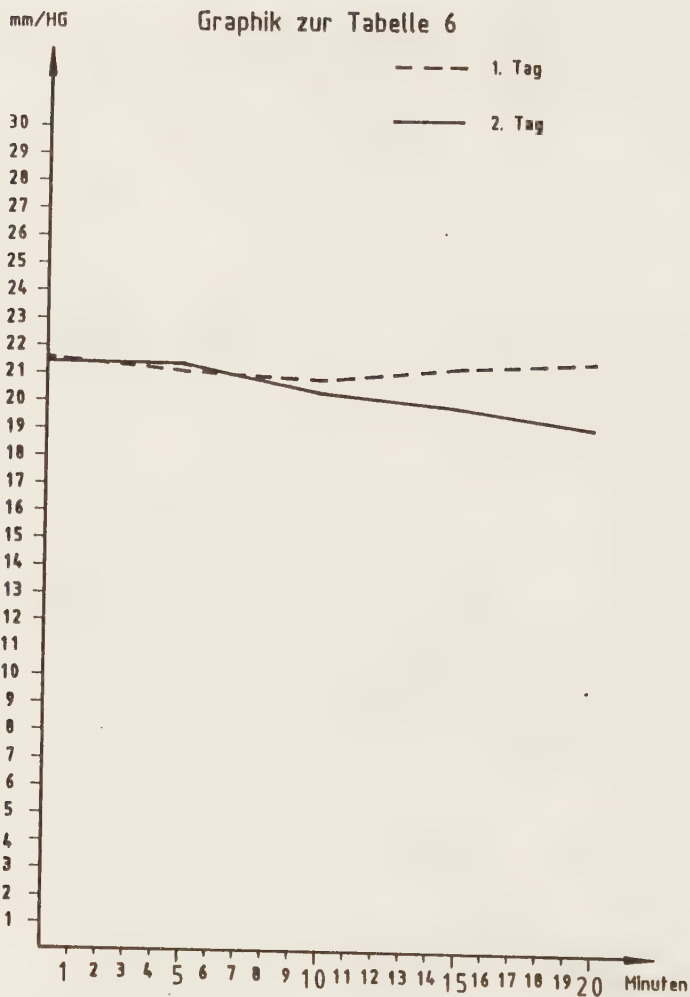
in mm/Hg

1. Tag:

Probanden Nr. Name	vor Isoket	0-5 Min	5-10 Min	10-15 Min	15-20 Min
1 P.O.	32	32	34	34	33
2 K.O.	20	20	22	21	19
3 H.A.	20	20	20	21	20
4 F.K.	14	14	15	15	14
5 M.K.	18	18	18	17	17
6 U.W.	27	25	27	25	26
7 L.R.	34	34	32	34	37
8 S.A.	12	11	11	11	12
9 L.J.	20	18	13	16	16,5
10 N.C.	20	20	19	20	19
11 S.P.	21	21	18	21	22
Mittelwerte ± SD	21,64 ± 6,82	21,18 ± 6,90	20,82 ± 7,41	21,36 ± 7,28	21,41 ± 7,42

2. Tag:

Probanden Nr. Name	vor Isoket	0-5 Min	5-10 Min	10-15 Min	15-20 Min
1 P.D.	30	32	31	28	28
2 K.O.	24	24	26	24	25,5
3 H.A.	20	22	24	23	22
4 F.K.	16	16	17	17	16
5 M.K.	16	14	16	16	16
6 U.W.	25	27	21	24	23
7 L.R.	30	24	20	15	14
8 S.A.	12	12	11	11	12
9 L.J.	12	11	12	12	11,5
10 N.C.	22	22	18	22	21
11 S.P.	30	30	29	28	22
Mittelwerte ± SD	21,54 ± 6,92	21,27 ± 7,16	20,45 ± 6,53	20,0 ± 6,06	19,14 ± 5,50



Figur 7: Vergleich der Sleeve-Methode an zwei verschiedenen Tagen mit denselben Probanden

Tabelle 7: ERGEBNISSE DES DOPPELBLINDVERSUCHES ZUR BERECHNUNG DES DRUCKES
IM UÖS MIT HILFE DES SCHNELLEN DURCHZUGES
BEI GABE VON ISOKET

Angaben in mm/Hg

1. Vor der Gabe von Isoket

Prob.	1	2	3	1	2	3	1	2	3
H.M.	12	12	14	12	8	8	6	8	8
W.E.	30	16	30	36	28	36	40	28	36
Sp.G.	32	24	16	34	24	18	20	30	16
W.N.	38	20	30	20	36	36	28	30	30
M.E.	36	32	30	36	38	40	30	60	40
R.G.	16	40	34	14	56	20	14	26	18
Mitt.Wert	27,3	24,0	25,6	25,3	31,6	26,3	23,0	30,3	24,6
	$\bar{x} = 25,6$			$\bar{x} = 27,7$			$\bar{x} = 25,9$		

2. Nach der Gabe von Isoket

Min. Prob.	I					II					III				
	1	5	10	15	20	1	5	10	15	20	1	5	10	15	20
H.M.	6	4	8	8	8	16	8	12	12	16	16	6	16	16	16
W.E.	16	14	20	24	20	28	22	24	28	40	18	14	30	36	30
Sp.G.	26	16	20	18	16	20	22	22	24	24	16	14	24	26	26
W.N.	38	18	26	37	26	34	22	36	38	38	34	20	28	34	22
M.E.	20	20	24	26	24	32	22	36	30	40	38	30	38	30	44
R.G.	24	20	24	20	26	20	18	26	48	24	24	14	26	26	18
Mitt.W.	21,6	15,3	20,3	22,2	20,0	25,0	19,0	26,0	30,0	30,3	24,3	16,3	27,0	28,0	26,0

3. Mittelwerte und Standardabweichung aus I II III

Min.	Ruhedr.	1	5	10	15	20
I	25,6	21,6	15,3	20,3	22,2	20,0
II	27,7	25,0	19,0	26,0	30,0	30,3
III	25,9	24,3	16,3	27,0	28,0	26,0
Mitt.W.	26,4	23,63	16,86	24,43	26,73	24,53
+ SD	+ 11,93	+ 8,87	+ 7,89	+ 7,83	+ 9,62	+ 9,58

Erläuterung:

I 2 3 ◊ Anzahl der schnellen Durchzüge

I II III ◊ den Öffnungen des Polyvinylkatheters in der Reihenfolge, wie sie durch den Sphinkter gezogen werden.

Tabelle 8: ERGEBNISSE DES DOPPELBLINDVERSUCHES ZUR BERECHNUNG DES DRUCKES
IM UÖS MIT HILFE DES SCHNELLEN DURCHZUGES
BEI GABE VON PLACEBO

Angaben in mm/Hg

1. Vor der Gabe von Placebo

Prob.	1	2	3	1	2	3	1	2	3
H.M.	12	12	12	6	20	16	8	18	12
W.E.	20	16	40	18	32	30	20	22	22
Sp.G.	32	32	20	24	24	24	28	26	20
W.N.	I 34	24	24	II 26	28	30	III 30	60	24
M.E.	26	32	30	24	40	26	34	40	28
R.G.	22	22	24	26	24	24	20	20	24
Mitt.Wert	24,3	23,0	25,0	20,6	28,0	25,0	23,3	31,0	21,6
	$\bar{x} = 24,1$			$\bar{x} = 24,5$			$\bar{x} = 25,3$		

2. Nach der Gabe von Placebo

Min.	I					II					III				
Prob.	1	5	10	15	20	1	5	10	15	20	1	5	10	15	20
H.M.	6	6	6	8	6	16	18	20	18	20	12	14	14	18	16
W.E.	16	24	20	32	16	44	44	40	52	40	32	28	22	26	24
Sp.G.	24	24	32	20	24	20	28	32	28	28	16	20	28	24	32
W.N.	28	20	28	36	34	24	36	56	30	28	28	34	30	26	26
M.E.	18	28	20	24	20	40	44	36	40	52	20	38	32	24	32
R.G.	20	24	28	30	24	18	34	34	30	18	18	24	24	24	16
Mitt.W.	18,6	21,0	22,3	25,0	20,7	27,0	34,0	36,3	33,0	31,0	21,0	26,3	25,0	23,7	24,3

3. Mittelwerte und Standardabweichung aus I II III

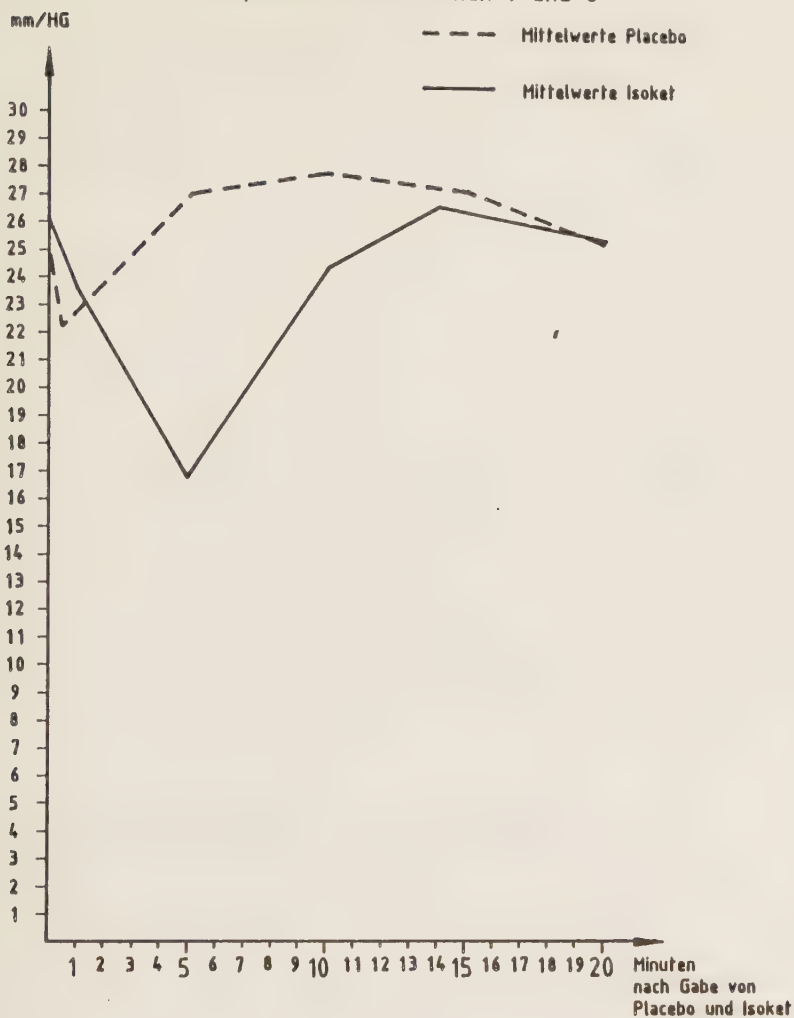
Min.	Ruhedr.	1	5	10	15	20
I	24,1	18,6	21,0	22,3	25,0	20,7
II	24,5	27,0	34,0	36,3	33,0	31,0
III	25,3	21,0	26,3	25,0	23,7	24,3
Mitt.W.	24,63	22,2	27,1	27,86	27,23	25,33
± SD	± 8,89	± 9,25	± 9,38	± 9,60	± 9,59	± 9,65

Erläuterung:

I 2 3 ± Anzahl der schnellen Durchzüge

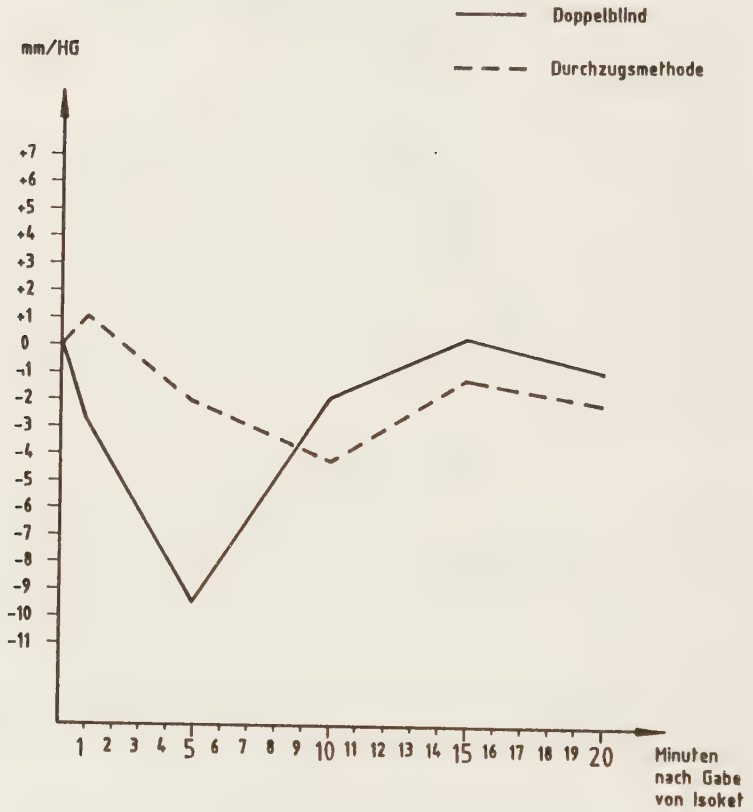
I II III ± den Öffnungen des Polyvinylkatheters in der Reihenfolge, wie sie durch den Sphinkter gezogen werden.

Graphik zu den Tabellen 7 und 8



Figur 8: Die Durchzugs-Methode bei Überprüfung durch einen Doppelblindversuch

Graphik zu den Tabellen 3, 5 und 7



Figur 9: Doppelblindversuch und schneller Durchzug bezogen auf ein Nullniveau

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) Arndorfer, R.C., Stef, J.J., Dodds, W.J., Linehan, J.H.,
Hogan, W.J.:
Improved infusion system for intraluminal
esophageal manometry.
Gastroenterology 73: 23-27, 1977
- 2) Assinder, D.F., Chasseaud, L.F., Taylor, T.:
Plasma isosorbide dinitrate concentrations
in human subjects after administration of
standard and sustained-release formulation.
Journal of pharmaceutical sciences Vol. 66,
No. 6, 1977
- 3) Babka, J.C., Hager, G.W., Castell, D.:
The effect of body position on lower esopha-
geal sphincter pressure.
Am. J. Dig. Dis. 18: 441-442, 1973
- 4) Beier, T.: Mündliche Mitteilungen
- 5) Blackwell, J.N., Holt, S., Heading, R.C.:
Effect of nifedipine on esophageal motility
and gastric emptying.
Digestion 21: 50-56, 1981
- 6) Boesby, S.: Relationship between gastro-esophageal acid
reflux, basal gastro- esophageal sphincter
pressure, and gastric acid secretion.
Scand. J. Gastroenterology 12: 547-551, 1977

- 7) Bortolotti, M., Labo, G.:
Clinical and manometric effects of nifedipine
in patients with esophageal achalasia
Gastroenterology 80: 39-44, 1981
- 8) Carr, J.C.: Pharmacological Properties
P. Needleman (Ed), Organic nitrates, Springer
Verlag, 39-56, 1975
- 9) Chasseaud, L.F., Taylor, T.:
Plasma concentrations and comparative bio-
availability of isosorbide dinitrate after
sublingual, oral, or cutaneous doses to human
subjects.
Rudolph, Schrey, in Nitrate II, 22-28, Urban
und Schwarzenberg München-Wien-Baltimore,
1980
- 10) Chasseaud, L.F., Down, W.H., Grundy, R.K.:
Concentrations of the vasodilator isosorbide
dinitrate and its metabolites in the blood of
human subjects.
Europ.J. Clin. Pharmacol: 8, 157-160, 1975
- 11) Code, C.F., Schlegel, J.F.:
Motor action of the esophagus and its sphinc-
ters
in Handbook of physiology, Sect. 6.: Alimen-
tary canal, Vol. 4 motility
Washington DC, American physiological society,
p: 1824, 1968
- 12) Dent, J.: A new technique for continuous sphincter
pressure measurement
Gastroenterology 71: 263-267, 1976

- 13) Dent, J., Dodds, W.J., Friedman, R.H., Sekiguchi, T.,
Hogan, W.J., Arndorfer, R.C., Petrie, D.J.:
Mechanism of gastroesophageal reflux in re-
cumbent asymptomatic human subjects.
J. clin. Invest. Vol. 65, 265-267, 1980
- 14) Dodds, W.J., Hogan, W.J., Lydon, S.B., Stewart, E.T.,
Stef, J.J., Arndorfer, R.C.:
Quantitation of pharyngeal motor function in
normal human subjects.
J. appl. Physiol: 1975
- 15) Dodds, W.J., Hogan, W.J., Stef, J.J., Miller, W.N., Sean,
M.D., Lydon, S.B., Arndorfer, R.C.:
A rapid pull-through technique for measuring
lower esophageal sphincter pressure.
Gastroenterology 62: 437-443, 1975
- 16) Dodds, W.J., Stef, J.J., Hogan W.J., Hoke, S.E., Stewart,
E.T., Arndorfer, R.C.:
Radial distribution of esophageal peristal-
tic pressure in normal subjects and patients
with esophageal diverticulum.
Gastroenterology 65: 584-590, 1975
- 17) Dodds, W.J., Stef, J.J., Hogan, W.J.:
Factors determining pressure measurement
accuracy by intraluminal esophageal manometry
Gastroenterology 70: 117-123, 1976
- 18) Dodds, W.J., Stewart, E.T., Hogan, H.J., Stef, J.J., Arn-
dorfer, R.C.:
Effect of esophageal movement on intraluminal
esophageal pressure recording.
Gastroenterology 67: 592-600, 1974

- 19) Dodds, W.J., Dent, J., Hogan, W.J.:
Pregnancy and the lower esophageal sphincter.
Gastroenterology 74: 1334-1336, 1978
- 20) Dodds, W.J., Hogan, W.J., Reid, D.P., Stewart, E.T., Arndorfer, R.C.:
A comparison between primary esophageal peristaltic following wet and dry swallows.
J. of applied physiology Vol. 35, No. 6, 1973
- 21) Down, W.H., Chasseaud, L.F.:
The percutaneous absorption of 14 C-isosorbide dinitrate in rats, rabbits and man.
Rudolph, Siegenthaler, in Nitrate I, Urban Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, p: 14-16, 1976
- 22) Down, W.H., Chasseaud, L.F.:
The metabolism of isosorbide dinitrate.
Rudolph, Schrey, in Nitrate II, Urban und Schwarzenberg, Wien-München-Baltimore, p: 29-32, 1980
- 23) Farrar, J.T., Davidson, M.:
Measurement of gastrointestinal motility in man
Bruner (Ed.) in Methods in medical research Vol. 8, Chap. 4, Chicago, The year book publishers Inc. 1968, p: 200-221
- 24) Fisher, R.S., Malmud, L.S., Roberts, G.S., Lobis, I.F.:
The lower esophageal sphincter as a barrier to gastroesophageal reflux
Gastroenterology 72: 19-22, 1977

- 25) Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.:
Pharmakologie und Toxikologie
Wissenschaftsverlag, 2. Aufl., 215-220, 1977
- 26) Fox, J.E., Vidins, E.I., Beck, I.T.:
Observer variations in esophageal pressure
assessment
Gastroenterology 65: 884-888, 1973
- 27) Gelfond, N., Rozen, P., Keren, S., Gilat, T.:
Effect of nitrates on LES pressure in achalasia: a potential therapeutic aid.
Gut 22: 312-318, 1981
- 28) Goyal, R.K., Rattan, S.:
Effects of sodium nitroprusside and verapamil on lower esophageal sphincter.
Am. J. of Physiology, 238: 40-44, 1980
- 29) Goyal, R.K., Rattan, S.:
Genesis of basal sphincter pressure: effect of tetrodotoxin on lower esophageal sphincter pressure in opossum in vivo.
Gastroenterology 71: 62-67, 1976
- 30) Henderson, J.M., Lidgard, G., Osborne, D.H., Carter, D.C.,
Heading, R.C.:
Lower esophageal sphincter response to gastrin-pharmacological or physiological.
Gut 19: 99-102, 1978
- 31) Hurwitz, A.L., Duranseau, A., Haddad, J.K.:
Disorders of esophageal motility.
Saunders Company Vol. 16, 27-33, 1979

- 32) Kikendall, J.W., Mellow, M.H.:
Effect of sublingual nitroglycerin and long
acting nitrate preparations on esophageal
motility.
Gastroenterology 79: 703-706, 1980
- 33) Kraupp, O., Benke, Th., Placheta, P., Stanek, B., Raberger,
G.:
Die Wirkung einer einmaligen sowie chroni-
schen Verabreichung von Isoket auf die Plas-
ma-Renin Aktivität von Hunden.
Rudolph, Schrey, in Nitrate II, Urban Schwar-
zenberg, München-Wien-Baltimore, p. 17-21,
1980
- 34) Kreye, V.A.W., Kern, R., Ziegler, F.:
Zum vaskulären Wirkungsmechanismus anorgani-
scher und organischer Nitratverbindungen:
Einfluß auf monovalente Ionenfluxe der Gefäß-
muskulatur.
Rudolph, Schrey, in Nitrate II, Urban Schwar-
zenberg, München-Wien-Baltimore, p. 2-7, 1980
- 35) Kuschinsky, G., Lüllmann, H.:
Pharmakologie und Toxikologie
Thieme, 9. Auflage, S. 94, 1981
- 36) Liebermann-Meffert, B., Allgöwer, M., Schmid, P., Math, D.,
Blum, A.L.:
Muscular equivalent of the lower esophageal
sphincter
Gastroenterologie 76: 31-38, 1979

- 37) Lind, J.F., Warrian, W.G., Wankling, W.J.:
Response of the gastroesophageal junctional
zone to increases in abdominal pressure.
Can. J. Surg. 9: 32-38, 1966
- 38) Mansel-Jones, D., Taylor, T., Doyle, E., Chasseaud, L.F.,
Darragh, A., O'Kelly, D.A., Over, H.:
Plasma concentrations of isosorbide dinitra-
te after cutaneous and sublingual doses to
human subjects.
J. of clin. pharmacology Vol. 18, No. 11+12,
1978
- 39) Meyers, F.H., Jawetz, E., Goldfien, A.:
Pharmakologie
Springer Verlag p. 131-136, 1975
- 40) Nickerson, M.:
Vasodilator drugs
in Goodman and Gillman, The pharmacological
basis of therapeutics
Macmillan, New York, p. 727-742, 1975
- 41) Rushnak, M.J., Leevy, C.M.:
Effect of diazepam on the lower esophageal
sphincter
Gastroenterology 73: 127-130, 1980
- 42) Stanciu, C., Bennett, J.R.:
Effects of posture on gastroesophageal reflux
Digestion 15: 104-109, 1977

- 43) Stef, J.J., Dodds, W.J., Hogan, W.J., Linehan, J.H.:
Esophageal manometry: component analysis of
systems used to record intraluminal pressure.
Proceedings of the fourth international sym-
posium on gastrointestinal motility.
Vancouver, Mitchell press, p. 337-346, 1974
- 44) Stef, J.J., Dodds, W.J., Hogan, W.J., Linehan, J.H.,
Stewart, E.T.:
Intraluminal esophageal manometry: an analy-
sis of variables affecting recording fidelity
of peristaltic pressures
Gastroenterology 67: 221-230, 1974
- 45) Swamy, N.: Esophageal spasm: clinical and manometric
response to nitroglycerine and long acting
nitrites.
Gastroenterology 72: 23-27, 1977
- 46) Taylor, T., Chasseaud, L.F., Doyle, E.:
Pharmacokinetics of isosorbide dinitrate
after intravenous infusion in human subjects
Biopharmaceutics and drug disposition,
Vol. 1, 149-156, 1980
- 47) Waldeck, F.: A new procedure for functional analysis of
the lower esophageal sphincter.
Pfluegers Arch. 335: 74-84, 1972
- 48) Wallin, L., Stanciu, C., Madsen, T., Boesby, S.:
Intraluminal esophageal manometry
Scand. J. Gastroenterology 15: 865-868, 1980

- 49) Weihrauch, T.R.:
Esophageal manometry
Urban Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1981
- 50) Weihrauch, T.R., Brummer, A., Biewener, H., Ewe, K.:
Assessment of various factors influencing
esophageal pressure measurement accuracy
I. Significance of methodical factors in
intraluminal manometry.
Klin. Wochenschr. 58: 279-285, 1980
- 51) Welch, R.W., Drake, S.T.:
Normal lower esophageal sphincter pressure:
A comparison of rapid vs. slow pull-through
techniques.
Gastroenterology 1446-1451, 1980
- 52) Winans, C.S.:
Manometric asymmetrie of the lower esophageal
high-pressure zone.
Dig. Disease 22: 348-354, 1977
- 53) Winans, C.S.:
Alteration of lower esophageal sphincter
characteristics with respiration and proximal
ballon distention.
Gastroenterology 62: 380-388, 1972
- 54) Zabinsky, M.P., Spiro, H.M., Biancani, P.:
Influence of perfusion rate and compliance
of esophageal manometry.
J. Appl. Physiol 38: 177-180, 1975

Herrn Prof. Dr. H. Kaess danke ich ganz herzlich für die Überlassung des Themas und des Arbeitsplatzes, für die stets hilfreiche und freundliche Unterstützung und den Rat zur Durchführung dieser Arbeit, sowie für das mir entgegengebrachte Wohlwollen.

Besonderen Dank sage ich Herrn Dr. Thomas Beier für seine freundschaftlichen Anregungen und Ratschläge bei der technischen Durchführung der Versuche und Messungen sowie für sein zeitliches Engagement.

L E B E N S L A U F

Geboren wurde ich, Norbert Maria Wynands, am 10. April 1957 in Kempten, Allgäu, als Sohn der Eheleute Arnold und Anneliese Wynands, geb. Lemm.

Nach dem Besuch der Volksschule von September 1963 bis Sommer 1967 besuchte ich drei Jahre das humanistische "Karl-von-Linde-Gymnasium" meiner Vaterstadt. Im Sommer 1970 wechselte ich die Schule und erhielt mit Abschluß der 10. Klasse an der "Staatlichen Realschule für Knaben" in Kempten das Zeugnis der mittleren Reife (30.7.1974). Nach drei weiteren Schuljahren am mathematisch-naturwissenschaftlichen "Allgäu-Gymnasium" in Kempten bekam ich am 24.6.1977 das Zeugnis der Hochschulreife.

Nach kurzem Wehrdienst (1.7. - 26.7.1977) verbrachte ich die Wartezeit bis zur Zulassung zum Hochschulstudium durch Arbeit in einem Medikamenten-Großhandel in Kempten.

Im Wintersemester 1978/79 konnte ich das Medizinstudium an der "Freien Universität" Berlin beginnen. Ab Sommersemester 1979 erhielt ich die Zulassung für die medizinische Fakultät an der "Ludwig-Maximilian-Universität" in München.

